

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Junya YONEDA, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HEREWITH

FOR: REMEDIES/PREVENTIVES FOR INFLAMMATORY DISEASES

**REQUEST FOR PRIORITY**

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

☒ Full benefit of the filing date of International Application PCT/JP02/00224, filed January 16, 2002, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.

☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e): Application No. Date Filed

☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
Japan	2001-021643	January 30, 2001

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

☒ are submitted herewith

☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

☐ were filed in prior application Serial No. filed

☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number

Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and

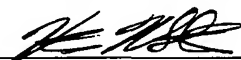
☐ (B) Application Serial No.(s)

☐ are submitted herewith

☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618



22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)

Vincent K. Shier, Ph.D.  
Registration No. 50,552

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 1 年   1 月 3 0 日  
Date of Application:

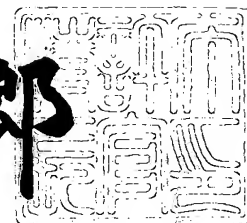
出 願 番 号            特 願 2 0 0 1 - 0 2 1 6 4 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 1 - 0 2 1 6 4 3 ]

出      願      人            味の素株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年   7 月 1 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号   出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 5 5 1 4

【書類名】 特許願

【整理番号】 P6918AJ

【提出日】 平成13年 1月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/198 ABE

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
中央研究所内

【氏名】 米田 純也

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
中央研究所内

【氏名】 村田 幸恵

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
中央研究所内

【氏名】 羽室 淳爾

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080229

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 康昌

【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 炎症性疾患治療予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルニチン及び／又は分岐鎖アミノ酸を有効成分として含有することを特徴とする炎症性疾患治療予防剤。

(オルニチン及び分岐鎖アミノ酸はそれぞれ、存在する場合には遊離体、塩及び体内で遊離体に変換され得る誘導体のうち何れの形態でもよい。)

【請求項 2】

オルニチン及び／又は分岐鎖アミノ酸が、L-体である請求項 1 記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 3】

分岐鎖アミノ酸がロイシン、イソロイシン及びバリンの少なくとも 1 種である請求項 1 記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 4】

オルニチン及び分岐鎖アミノ酸を含有する請求項 1～3 何れか記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 5】

関節炎疾患予防治療剤である請求項 1～4 何れか記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 6】

オルニチンがオルニチン誘導体であり、当該オルニチン誘導体が、構成アミノ酸としてオルニチンを含むペプチドである請求項 1～5 何れか記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 7】

経口投与又は経口摂取に適した請求項 1～6 何れか記載の炎症性疾患治療予防剤。

【請求項 8】

医薬品又は飲食品の形態にある請求項 1～7 何れか記載の炎症性疾患治療予防

剤。

#### 【請求項 9】

医薬品が栄養剤及び輸液の何れかの形態にあり、飲食品が医療用食品、健康食品及び特定保険食品の何れかの形態にある請求項 8 記載の炎症性疾患治療予防剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0 0 0 1】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は新規炎症性疾患治療予防剤、詳しくはオルニチン及び／又は分岐鎖アミノ酸（遊離体、塩、生体内で遊離体に変換可能なアミノ酸誘導体等何れの形態でもよい。）を有効成分として含有し、関節炎疾患、リウマチ性疾患、特に慢性関節リウマチ（リウマチ関節炎）を典型とする炎症性疾患の治療、予防、進展防止、及び／又は改善等に有用な薬剤（組成物）（以下、本発明において「炎症性疾患治療予防剤」と称する。）に関し、この発明により、安全性が高く（副作用が無いが極めて少ない。）そのような優れた作用を有する医薬品（輸液、栄養剤等を含む。）や、飲食品（医療用食品、健康食品、特定保険食品等を含む。）を提供することができる。

##### 【0 0 0 2】

#### 【従来の技術】

リウマチ性疾患とは、関節並びにその周囲に疼痛を来たす疾患の総称である。リウマチ性疾患は多数に上るが、主に原因別に分類すると、免疫異常（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等）、感染（細菌性関節炎等）、アレルギー（血清病等）、生化学的及び内分泌異常（痛風、副甲状腺機能亢進症等）、退行性変化（変形性関節症、変形性脊椎症）、外傷性及び神経性（外傷性関節炎、糖尿病、肩腕症候群等）、遺伝性及び先天性（先天性股関節形成不全症等）、腫瘍（多発性骨髄腫等）、及びその他（アミロイドーシス等）が挙げられる。その病態は、滑膜炎（慢性関節リウマチ）、軟骨の変性（変形性関節症）、結晶誘発性関節炎（痛風）、関節の感染症（細菌性関節炎）、腱付着部症（強直性脊椎炎）、腱炎（石灰化腱炎）、筋炎（皮膚筋炎）、及び精神身体的要因（結合組織炎）

に分類される。

#### 【0003】

リウマチ性疾患の有病率は高齢化社会になればなる程ど高くなり、先進国での有病率は10%以上である。特に、変形性関節症は20歳代以降加齢と共に増加し、50歳代では軽症も含めると半数以上が本症を有する。リウマチ性疾患の主要な臨床症状は関節並びにその周囲の痛みであるが、病態によって全身の臓器に種々の随伴症状を伴うことがある。リウマチ性疾患の治療は、関節症状を起こす原因疾患を見出し、またその病態を考慮して行うのが原則である。関節症状に対する対症療法としては、非ステロイド性抗炎症薬やステロイド剤を経口的又は非経口的に投与し炎症や疼痛を抑えると共に、患部の冷却や加温等の理学療法を行う方法が存在する。機能障害がある場合には運動療法や、装具が処方され、人工関節等の外科療法がなされることもある。関節病変が長期にわたると患者の精神状態もおかされ、抗うつ薬、又は心理的カウンセラー等専門家の治療を要することもある。

#### 【0004】

以下、薬物療法の現状を詳しく述べる。

#### 【0005】

リウマチ性疾患（以下、「RA」と略記する。）の治療に際し、第一選択薬としては非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)が用いられてきた。しかし、最近になり、RAの治療におけるNSAIDsの役割は縮小しつつある。それはRAにおいてNSAIDsによる鎮痛作用は期待できるものの、抗リウマチ作用が無いためである。更に、消化管障害、腎機能低下等に代表されるNSAIDsの副作用が、臨床上、無視できないことも原因の一つである。このような状況で、オーラノフィン、ペニシラミン等の抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs: DMARDs)の早期使用が行なわれている。最近の傾向として、メトトレキサート(MTX)、FK506等を初めとする新たな抗リウマチ薬の使用が始まっている。本薬剤は免疫系に作用してその異常を是正するが、その作用機序については未だに不明な点が多く、今後の課題として残されている。従来はその副作用の重篤さより、あまり早期使用は行われなかったが、最近では、専門医の間ではかなり早期よりDMARDsを投与する傾向

にある。

#### 【0006】

また、RAの原因、病態の解析が急速に進歩する中で、抗サイトカイン療法、経口ペプチド療法、アンチセンス療法、或いは抗接着分子抗体による治療等の新治療法が開発されつつある。一方、慢性関節リウマチの予防を目的とした医薬品や飲食品は見られないのが現状である。これまではRA発症後に症状の軽減を目的とした治療薬が主に開発されてきたが、発症前から投与可能な予防薬は見られなかった。このようなRAに伴う局所炎症を予防することを主たる目的とした治療、予防薬の開発が求められている。遺伝的にRA発症の可能性が高いと考えられるケース等では、予防を目的として経口摂取することが可能である飲食品の開発が期待される。

#### 【0007】

##### 【発明が解決しようとする課題】

リウマチ性疾患の治療は、関節症状を起こす原因疾患を見出し、またその病態を考慮して行うのが原則である。しかしながら、その原因疾患は多種多様であり、また基本的に難治性疾患が多くその治療も難渋することが多い。従って、非ステロイド性抗炎症薬やステロイド剤等の対症療法薬や理学療法によってその疼痛を如何に抑えるかが当面の治療の基本となる。しかし、リウマチ性疾患はその多くが難治性疾患であり、その治療も長期にわたることが多く、従ってその薬物療法も副作用が少なく長期投与が可能なものでなければならないが、現在使用されている非ステロイド性抗炎症薬やステロイド剤は種々の副作用があり長期的に使用するには多くの問題がある。例えば、非ステロイド性抗炎症薬は重篤な胃出血、消化性潰瘍や腎障害等を引き起こすことがある。ステロイド剤は免疫抑制作用による感染症の増悪、消化性潰瘍、骨粗鬆症等多くの副作用を引き起こす。理学療法も一時的な疼痛の軽減が図られるに過ぎない。

#### 【0008】

以上のような状況下、本発明の課題は、安全性に優れ、経口投与や、経口摂取による飲食が可能で飲食品としても使用でき、上記作用を有する優れた炎症性疾患治療予防剤を開発することにある。特に、前記RAに伴う局所炎症を予防するこ



とを主たる目的とし、飲食品としても好適な、薬剤の開発にある。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、オルニチンや、分岐鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン等）を含有する組成物が、関節炎の典型的な動物モデルへの経口投与において優れた効果を示すことを見出し、これ等アミノ酸を有効成分として含有する薬剤が、炎症性疾患、特に関節炎疾患やリウマチ性疾患の治療、予防、進展防止、改善等に極めて有効であり、副作用も殆ど無く医薬品（輸液、栄養剤等を含む。）や、飲食品（医療用食品、健康食品、特定保健食品等を含む。）として好適であることを見出し、これ等各種の知見に基づいて本発明を完成するに至った。

#### 【0010】

即ち、本発明は、オルニチン及び／又は分岐鎖アミノ酸を有効成分として含有することに特徴を有する炎症性疾患治療予防剤（炎症性疾患の治療、予防、進展防止及び／又は改善等の薬剤）に存する。

#### 【0011】

オルニチン及び分岐鎖アミノ酸はそれぞれ、存在する場合には遊離体、塩及び体内で遊離体に変換され得る誘導体等、何れの形態でもよい。

#### 【0012】

塩の形態で使用する場合、有効成分のアミノ酸に関し存在する塩の中から飲食品或いは医薬品として許容される塩を選択するとよい。

#### 【0013】

有効成分のオルニチンや分岐鎖アミノ酸には、光学異性体が存在するが、本発明においては光学異性体の種類に関して特に制限は無い。天然に存するということでL-体を使用するのが好ましい。

#### 【0014】

分岐鎖アミノ酸には、ロイシン、イソロイシン及びバリン等が含まれる。前記本発明に使用する有効成分としては、オルニチン、ロイシン、イソロイシン及びバリンの少なくとも1種（1種以上）が好ましく採用される。

**【0015】**

前記有効成分として、オルニチンと、分岐鎖アミノ酸であるロイシン、イソロイシン及びバリンの少なくとも1種（1種以上）とを含有する混合アミノ酸が好適に採用される。この4種アミノ酸を全て含む方がより好ましい。

**【0016】**

本発明の薬剤を適用する対象疾患は炎症性疾患であるが、炎症性疾患として代表的には関節炎疾患やリウマチ性疾患を挙げることができる。

**【0017】**

本発明において、有効成分とし使用するオルニチン或いは分岐鎖アミノ酸には、体内でそれぞれのアミノ酸に変換され得るアミノ酸誘導体（オルニチン誘導体、ロイシン誘導体、イソロイシン誘導体、バリン誘導体等）を使用することができ、その例として構成アミノ酸として当該有効成分のアミノ酸を分子内に、しかもできるだけ多く、含むペプチド類を挙げることができる。

**【0018】**

本発明品は、非経口的にも使用することができるが、特に経口投与又は経口摂取で前記優れた作用を示し、経口投与又は経口摂取に適している。従って、医薬品又は飲食品の形態で容易に使用することができる。

**【0019】**

前記医薬品には、通常経口製剤、非経口製剤の外に、栄養剤、輸液等の製剤が含まれ、一方飲食品としては、前記効果を、期待或いは求める通常の食品類や、飲料の外、医療用食品、健康食品、特定保険食品等の形態で使用するができる。

**【0020】**

尚、上記本発明の薬剤には、本発明の前記有効成分を含み、目的とする前記効果、作用を有する限り、その他の有効成分（同質又は別質）や添加剤を含むことができ、これ等も本発明に含まれる。

**【0021】****【発明の実施の形態】**

以下、本発明の実施の形態について説明する。

**【0022】**

オルニチン（L-体）はタンパク質中に含まれる塩基性アミノ酸の一種である。オルニチンや、分枝鎖アミノ酸の薬理生理効果については以下の様なことが知られているが、リウマチ性疾患との関連については知られていない。

**【0023】**

オルニチンはアミノ酸代謝の結果生じ、中枢神経毒であるアンモニアを、肝臓で尿素に変換し無毒化する尿素サイクルの構成成分の一つである。オルニチンはカルバミルリン酸合成酵素のアロステリックな活性化剤であるN-アセチルグルタミン酸と共にその濃度変化によって、急激な食事中的窒素量の変動に対応している。また、オルニチンはブトレッシン、スペルミジン、スペルミン等、ポリアミンの原料である。ポリアミンは塩基性で、DNAと強く結合し、その複製を制御するのでタンパク合成や細胞分裂に影響を与える。タンパク質や核酸合成の盛んな組織中に多く含まれている。

**【0024】**

分枝鎖アミノ酸はロイシン、イソロイシン、バリン等側鎖に分枝アルキル鎖を持つ疎水性アミノ酸である。側鎖は疎水結合に関与し、酵素等の活性中心のポケットにおいて結合部位の形成に関与している。また、分枝鎖アミノ酸は必須アミノ酸の40%を占め、その代謝は、特に臨床的意義が高い。肝硬変症では摂取量が低下するだけでなく、血液中からの筋肉組織への分枝鎖アミノ酸の取り込みが高アンモニア血の解毒のために亢進すると考えられる。そこで、分枝鎖アミノ酸の経口補充療法での肝臓が合成するアルブミン等が上昇し、肝性脳症と肝硬変症の改善が見られる。後述の実施例では、分岐鎖アミノ酸としてL-ロイシン、L-イソロイシン及びL-バリンの3種混合アミノ酸を、特に遊離体で2:1:1.2程度の特定の配合割合で混合して用いているが、この配合割合には幅が許される。また、分岐鎖アミノ酸を本発明の有効成分として使用する場合、このような分岐鎖アミノ酸を1種単独で、若しくは複数（2種以上）を組み合わせ用いることもでき、このような有効成分の使用も当然本発明に含まれる。当該アミノ酸は遊離体の外に、存在する場合には塩の形態或いは塩の形態にあるものを遊離体に混合して用いることもでき、その場合に使用する塩の形態も、医薬用或いは飲食品用に

許容され、当該業者が常用する範囲のものは全て、本発明において一つの形態として当該有効成分に使用するアミノ酸の中に含まれる。

#### 【0025】

リウマチ性疾患のうち、患者数の最も多い慢性関節リウマチ（リウマチ関節炎）は、再燃と寛解を繰り返す多発性関節炎で、軽症例から関節破壊或いは関節外症状を伴う症例まで幅広い疾患である。その原因は未だ明らかにされていないが、現在二つの考え方がある。関節、特に滑膜や軟骨に存在するある自己抗原に対し、リンパ球等の免疫応答異常が生じた結果というものと、滑膜細胞自体の増殖活性が何等かの原因で亢進した結果というものである。RAの主病変は滑膜組織であり、滑膜が異常増殖し、肉芽組織（パンヌス）を形成し、これにより軟骨や骨を侵蝕・破壊する。また、炎症滑膜にはT細胞の巨大な集積巣があり、炎症が更に進展するとB細胞の浸潤巣も現れる。リウマチの病態にはT細胞や炎症によって誘導されたIL-1や腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- $\alpha$ 等、数多いサイトカインが関わっている。また、リウマチ患者から頻繁に認められる自己の免疫グロブリン(Ig)Gに対する抗体として知られるリウマチ因子も病態に関与すると思われる。更に、リウマチ患者の単球やマクロファージの細胞からは活性酸素やリソソーム酵素の放出も観られ、リウマチで見られる炎症等の病態に関わるものと考えられる。

#### 【0026】

このように発症原因の判明していないリウマチ性疾患の予防法、治療法を検討するためには動物を用いた病態モデルが不可欠となるが、慢性関節リウマチの動物モデルとして、抗原/アジュバンド投与による誘導型モデル、自然発症モデル、遺伝子操作マウスを用いる工学モデルが知られている。

#### 【0027】

RAの動物実験モデルはリウマチ性滑膜炎の持つ組織学的所見のうち、（イ）滑膜の表層細胞の増殖と肥厚；（ロ）滑膜組織内単球、リンパ球及びプラズマ細胞の浸潤とリンパ濾胞の形成；（ハ）フィブリンの貯留；（ニ）パンヌスの形成；及び（ホ）軟骨浸蝕と繊維化、の五つの所見を最小限満たす必要があるとされている。更に、これに加えて、（ヘ）滑膜炎の慢性化傾向；（ト）関節炎が多発性

であること；(チ)雌雄の性比がRAの場合と同じくほぼ3：1と雌に多いこと；及び(リ)家族性素因等が挙げられているが、(ヘ)～(リ)を満たすモデルは少ない。従って、研究目的に沿ったモデルを選んで用いているのが実情である。

#### 【0028】

動物モデルは大別して自然発症モデルと誘発モデルに分けられる。自然発症モデルは免疫等の人工操作を加えずに発症する点が利点であるが、多くの場合、発症年齢は老齢で時間がかかること、発症時期をコントロールできないこと等が欠点である。一方、誘発モデルは抗原等で感作して誘発する点が人工的であるが、好みの時期に希望する数だけ揃えて発症させ得るという点が利点である。一般的によく用いられるモデルとして、マウス或いはラットのコラーゲン誘導関節炎(CIA)とラットのアジュバント関節炎(AA)がある。CIAはマウス或いはラットに誘導された慢性多発性関節炎で同種或いは異種のII型コラーゲン(IIc:軟骨に豊富)をアジュバントと共に皮内に感作することにより引き起こされる。MHCクラスIIのRTIのDβ鎖のpolymorphic領域に、ヒトのRAに相関性が高いとされるHLA DR1やDR4等に共通して認められるRA感受性配列(RASS)と相似性の高い配列を持つBB/DRラットやH-2qやH-2rハプロタイプのマウス(DBA-1等)が発症し易い系統として知られている。ラットの場合は、1回の免疫で10～15日後に発症するが、マウスの場合は通常追加免疫が必要で、その後10～2週間後に80～100%の動物が発症する。症状は数ヶ月持続し、後に関節の硬直と指の外側湾曲を残して自然治癒する。AAは、結核菌等の抗酸菌の加熱死菌のオイルエマルジョンをラットの皮内に感作することによって誘導される多発性関節炎で、抗炎症剤や抗リウマチ薬のスクリーニングや開発に広く用いられている。関節炎は四肢の関節の発赤腫脹として感作後10～14日頃発症し、数ヶ月持続後、関節強直や変形を残して炎症は自然治癒する。組織学的には、RAによく似た慢性増殖性滑膜炎の像を呈し、パンヌスを形成するが、反応性の骨増殖も認められる。AAの発症機序に関しては、下記に示す三つの考え方がある。

#### 【0029】

(a)ペプチドグリカン(PG)等の細菌細胞壁成分に対する遅延型過敏反応による；(b)PG、特にムラミルジペプチド(MDP)のアジュバント作用によって、動物のな

んらかの組織が自己抗原となって発症する自己免疫病である；及び(c)関節軟骨のプロテオグリカンのリンクタンパク質と菌体成分（特に熱ショックタンパク質HSP65）との間の共通抗原性の結果起きる交差反応性による、という説がある。

### 【0030】

自然発症モデルとしてSKGマウスモデルがある。BALB/cマウスコロニーの中に関節腫脹を示すマウスとして発見され、兄妹交配により維持されている。SKGマウス間の交配では6ヶ月齢で判定した場合、ほぼ全例のマウスが四肢関節何れかに関節腫脹が観られる。この関節炎は微生物の垂直・水平感染によるものではなく、常染色体劣性遺伝変異によるものである。関節腫脹は生後2ヶ月頃から主として前足指関節に始まり、その後、手関節、足関節に及ぶ。6ヶ月を経過すると大多数は関節硬直を示す。病理組織学的には、滑膜炎から始まり関節周囲炎、パンス形成、軟骨・軟骨下骨組織破壊、繊維化が進む。このモデルは滑膜炎が慢性化を示し、上記のモデルと異なり関節炎の自然治癒が見られないのが特徴である。炎症の遷延化のメカニズムを研究する上で大変興味深いモデルである。工学モデルとしては、ヒトT細胞白血病ウイルス-1(HTLV-1)のTax遺伝子を挿入したトランスジェニック(tg)マウスがある。このtgマウスでは、トランスジーンが関節局所に発現しており、それらの部位ではIL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、及びIL-2等の炎症性サイトカイン及びMHC遺伝子が活性化されていた。これ等マウスは抗核抗体、RF、熱ショックタンパク質やIIcに対する免疫反応が非tgマウスに比べて高い。Tax遺伝子のtransactivationによると思われる炎症性サイトカインの産生の影響や、自己免疫反応の機序におけるウイルスの関与等について考慮する場合、有意なモデルである。

### 【0031】

RAによる炎症滑膜は高度のT細胞浸潤を伴うこと、またHLA-DR分子上に特定のペプチド配列を持つこととRA発症に強い相関があること等からRAの炎症においてT細胞が大きな役割を持っていることは明らかである。関節内或いは関節外の何等かの抗原刺激により活性化されたT細胞はIL-2を産生し、IL-2受容体であるCD25を発現している他のT細胞或いは自分自身を増殖させる。関節外で活性化したT細胞はCD25やCD69等の早期の活性化因子を一時的に表出した後、VLA-1を発現

しながらICAM-1を強く発現する滑膜内の血管内皮細胞にたどり着き、血管外、即ち滑膜内に脱出するとともにCD69を再発現する。この活性化T細胞によるIL-2の産生を抑制する因子としてポリアミンがある。ポリアミンとは第一級アミノ基を二つ以上持つ直鎖の脂肪族炭化水素の総称で、代表的なものとしてプトレッシン、スペルミジン、スペルミン等がある。ポリアミンはポリアミンオキシデースにより酸化されてできる産物の一つ過酸化水素を介してIL-2の産生を抑制する。単核球はこのポリアミンを産生し、活性化T細胞のIL-2産生をひいては細胞増殖を抑制する。オルニチンはオルニチンデカルボキシラーゼの働きでプトレッシンとなる。プトレッシンはスペルミンシンターゼ或いはスペルミジンシンターゼの働きでスペルミン或いはスペルミジンとなる。RA患者の血清中のスペルミン或いはスペルミジンの濃度が正常人に比べて高値となっていることから、生体内で活性化T細胞の細胞増殖を抑制しようとする何らかの力が働いていると思われる。本発明では、ポリアミンの原料ともいえるべきオルニチンが関節炎の治療、予防等の薬剤となり得ることを三つの機序の異なる関節炎動物モデルを用いて明らかにした。

#### 【0032】

また、分岐鎖アミノ酸製剤として医療現場に提供されているL-ロイシン、L-イソロイシン及びL-バリン（何れも遊離体）を含む「リーバクト」（味の素株式会社登録商標）は、低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善を目的として利用されている。この分岐鎖アミノ酸製剤は、本発明で使用した三つの関節炎動物モデルの何れにおいても関節腫脹を抑制した。

#### 【0033】

本発明による炎症性疾患治療予防剤は、特にリウマチ性疾患及び同疾患に伴う合併症の治療、予防、進展防止、病態改善等に有用である。この薬剤は、前記有効成分を単独若しくは混合物として用いることができる。また、他の作用機序の異なるリウマチ性疾患治療剤との併用投与も可能である。投与形態には特に制限が無く、注射投与等非経口投与、経口投与等何れの投与形態でもよく、経口投与可能ということで本発明の薬剤は有利である。

#### 【0034】

本発明において有効成分に使用するオルニチンは、遊離体、オルニチン塩、体内で遊離体に変換し得る誘導体を使用することができる。分岐鎖アミノ酸についても、同様に遊離体や、存在する場合には当該アミノ酸塩、体内で遊離体に変換し得る当該アミノ酸の誘導体等を使用することができる。このようなオルニチンと、分岐鎖アミノ酸の1種以上とを併用して使用することもできる。前記有効成分を少なくとも含有する組成物の形態で使用することができ、具体的には、医薬品や飲食品等として投与又は摂取したとき、炎症性疾患の治療、予防、進展防止、改善等、特に関節炎疾患や、リウマチ性疾患の治療、予防、進展防止、改善等にその効果を発揮することができる。

#### 【0035】

前記本発明の有効成分に使用するアミノ酸には、各種の光学異性体やその混合物が存在するが、その種類等に関し本発明においては特に制限は無い。即ち、光学異性体、ラセミ体何れも使用可能であるが、天然に存在するということで、L-体が好ましく使用される。

#### 【0036】

本発明で有効成分に使用されるオルニチンは、動物或いは植物由来の天然タンパク質の加水分解から得られたもの、発酵法或いは化学合成法によって得られたもの何れも使用可能である。オルニチンは光学異性体として、前述の如くD-体、L-体、DL-体等が存在するが、本発明に使用するには、生体タンパク質成分であるL-体を用いるのが望ましい。オルニチンはそのまま（遊離体）或いは種々の塩の形で用いてもよい。オルニチンの塩としては、オルニチンが塩基性を示すために主に酸との塩が用いられる。塩を形成する酸としては、無機酸、有機酸何れも使用可能である。無機酸の例としては、硫酸、硝酸、リン酸、ハロゲン化水素酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等）が挙げられる。有機酸の例としては、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、蓆酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ガンマリノレン酸、コハク酸トコフェロールモノエステル、トコフェロールリン酸、アスコルビン酸、アスコルビルリン酸、トコフェロールアスコルビルリン酸、チオクト酸、N-アセチルシステイン、N,N'-ジアセチルシステイン、リポ酸 (lipoic acid) 等が挙げられ、光学異性体の場



合にはL-体が好ましく使用される。

#### 【0037】

本発明の有効成分として使用されるオルニチンには、生体内で遊離のオルニチンに変換可能な誘導体を使用することもできるが、この誘導体としては、飲食品等として摂取されたとき生体内でオルニチン（遊離体）に速やかに変換される誘導体であればどのようなものでもよい。例えば、そのような誘導体としてオルニチンを構成成分とするペプチド（オルニチンペプチド）が挙げられる。ペプチドは2～50個程度のアミノ酸から構成されているものを使用することができるが、本発明においては活性本体であるオルニチン換算で摂取されるため、できるだけオルニチン含量が高い方が望ましい。例えば、このようなペプチドとして、ペプチド中の構成アミノ酸としてオルニチン含量が好ましくは10%（重量）程度以上、より好ましくは30%（重量）程度以上であるものを採用することができる。ペプチドの構成成分として、オルニチンは活性本体であるから必須であるがそれ以外はアミノ酸の種類は問わないが、分岐鎖アミノ酸を多く含む方が望ましい。このようなペプチドは、化学合成法、発酵法、天然タンパク質の加水分解、天然ペプチド等種々の方法によって入手できるが、何れも使用できる。天然タンパク質の例として、大豆タンパク質が挙げられるが、これを常法に従って、化学的に或いは酵素を用いてペプチドまで加水分解し、イオン交換樹脂法等によって精製した、オルニチン短鎖ペプチドは、飲食品等として使用するには、安価で大量に供給できるため望ましい。また、オルニチン短鎖ペプチドは、オルニチンに比較し、味、安定性、吸収性、安全性等に優れるために、特に飲食品等として摂取するには適している。これ等のオルニチンペプチドは飲食品等として摂取されたとき、医薬品として使用された場合と同様に、生体内で速やかに分解され、オルニチン（遊離体）としての作用を示すことができる。

#### 【0038】

本発明の有効成分、特にオルニチン（遊離体、特にL-体）、オルニチン塩、オルニチン誘導体又はこれ等オルニチンと分岐鎖アミノ酸を含有する組成物を医薬品や飲食品等の形態で 사용할 ことができる。

#### 【0039】

医薬品として使用される場合には、後述の如く各種の医薬品製剤の形態で使用する事ができる。

#### 【0040】

一方、飲食品等として摂取する場合には、各種の添加剤を用いることなくそのままの形で摂取することができるが、より摂取し易くするために、調味料、香味料等を加えて使用することもできる。

#### 【0041】

医薬品の形態については後述の通りであり、また飲食品等の形態としては、粉末、顆粒、細粒、錠剤、カプセル、液体、ゼリー等通常飲食品等として用いられる如何なる形態も可能である。前記有効成分、特にオルニチン、オルニチン塩、オルニチン誘導体又はこれ等オルニチン等と分岐鎖アミノ酸を含有する組成物は既存の飲食品等に添加、含有させることによっても摂取できる。例えば、ドリンク、清涼飲料水、ヨーグルト、飴、ゼリー、乳酸菌飲料等に添加、含有させた形で摂取することができる。

#### 【0042】

本発明を利用して、目的とする疾患の治療、予防、進展防止、改善等を行う場合、本発明で使用する前記有効成分、オルニチンや分岐鎖アミノ酸、特にオルニチン、オルニチン塩、オルニチン誘導体（本発明においては広く「オルニチン」に包含される。）又はこれ等オルニチンと分岐鎖アミノ酸を含有する組成物を、そのまま単独で、医薬品、飲食品等として、投与又は摂取してもよいが、更にその効果を高めるために、前記有効成分と相加的或いは相乗的に働くと考えられる成分を添加使用することもできる。例えば、前記組成物の作用と相加的或いは相乗的に働くと考えられるアスコルビン酸、システイン或いはビタミンE等の抗酸化剤を併用して飲食品等として摂取することは更に望ましい摂取形態である。

#### 【0043】

本発明の炎症性疾患治療予防剤を医薬品や飲食品等の形態で投与又は摂取する場合、その投与量（経口）或いは摂取量については、本発明で対象とする病気、疾患の状態、病人の体重、年齢、体質、体調等によって調整されるべきであるが、オルニチン（遊離体、塩、誘導体等）を有効成分とする場合、一般に1日当た

り、オルニチン（遊離体）に換算して、好ましくは0.25～10 g程度、より好ましくは1～10 g程度の範囲で適宜選択することができる。一方、分岐鎖アミノ酸を有効成分とする場合、イソロイシン（遊離体）に換算して、好ましくは0.25～10 g程度、より好ましくは1～10 g程度の範囲で適宜選択することができる。

#### 【0044】

前記オルニチンと分岐鎖アミノ酸を併用する場合には、前記オルニチン換算量を参考に適宜その使用量を選択することができる。

#### 【0045】

併用する場合、オルニチンと分岐鎖アミノ酸の配合比率については特に制限は無いが、重量比でオルニチン1に対して、好ましくは分岐鎖アミノ酸0.1～10程度、より好ましくは分岐鎖アミノ酸1～5程度、更に好ましくは分岐鎖アミノ酸1～2程度を使用することができる。

#### 【0046】

尚、医薬品として非経口投与する場合、患者の状態や製剤の形態等にもよるが、前記経口投与量の二分の一～二十分の一程度を選択して決めることができる。

#### 【0047】

1日当たりの投与又は飲食（摂取）の回数について、前記病気の状態や、医薬品、飲食品等の形態によって1日1乃至数回に分けて摂取することができる。

#### 【0048】

次に、医薬品として使用する場合の製剤化について若干説明する。

#### 【0049】

本発明で使用する有効成分（1種又は複数）に加えて、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質（補助剤等として）を含むことができる。製剤用物質は製剤の剤型により適宜選択することができるが、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤等を挙げることができる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエ

チレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロールを挙げることができる。

#### 【0050】

本発明の薬剤は、公知の又は将来開発される様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与（内服薬）や、腹腔内投与、経皮的投与、吸入投与、目薬の形態等各種の投与形態に調製することができる。本発明の薬剤をこれら様々な医薬製剤の形態に調製するためには公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

#### 【0051】

これら様々な医薬製剤の形態として、例えば適当な固形又は液状の製剤形態、例えば顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤、注射用溶液、活性物質の放出を延長する製剤等を挙げることができる。

#### 【0052】

以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、薬効を奏するに有効な量の前記有効成分を含有すべきことは当然のことである。

#### 【0053】

本発明の薬剤の投与量については、前記の通りである。

#### 【0054】

本発明で使用する必須の有効成分以外で各種成分を使用することもでき、その場合でも、当該使用する成分に基づき知られている製剤技術を利用して、また各種の剤型に応じて必要な製剤を調製することができる。

#### 【0055】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれ等実施例に限定されるものではない。

#### 【0056】

##### （実施例1）

<コラーゲン誘導関節炎マウスへのオルニチン投与効果>

DBA-1マウスを用いて定法によりコラーゲン誘導関節炎(CIA)を誘導し、L-オルニチン（遊離体）の薬剤効果を検討した。CIAについては、マウスをII型コラーゲンで感作することで誘発する実験的関節炎としてよく知られている（Courtenay et al, Nature, 283, 666-668, 1980参照。）方法を利用した。

#### 【 0 0 5 7 】

マウス1匹当たり抗原量100ug/0.1mlのエマルジョンを尾根部に皮内注射した。初回感作の3週間後に追加免疫として同組成のエマルジョンを初回感作と同様1匹当たり抗原量100ug/0.1mlを尾根部に皮内注射した。追加免疫後4日目頃から関節炎が発症し、発赤を伴う浮腫として観察された。関節炎の程度は追加免疫から約2週間後にピークとなった。浮腫の程度は4段階に分類し四肢各々について肉眼的に判定した。オルニチン(0.03%)は経口投与法にてII型コラーゲンとFCAのエマルジョン皮内投与と同時に投薬を開始した。結果、コントロール群では2回目の皮下投与から6日目に5匹中1匹に、7日目に5匹中2匹に足関節に腫脹が観られ、10日後には5匹中4匹のマウスにおいて関節腫脹の発症が確認された。

#### 【 0 0 5 8 】

一方、オルニチン投与群では、2回目の皮下投与後13日目まで全例のマウスにおいて発症は認められなかった（表1参照。）。

#### 【 0 0 5 9 】

関節スコアの平均は、コントロール群では2回目の皮下投与から12日目に2.8まで上昇し、その後この値を17日目まで維持した。オルニチン投与群では関節腫脹が認められず関節スコアはゼロである（表1参照。）。

#### 【 0 0 6 0 】

以上の結果から、オルニチンの投与によりCIAが顕著に抑制されることが分かった。

#### 【 0 0 6 1 】

【表 1】 &lt;CIAマウスへのオルニチン投与効果&gt;

抗原惹起 後の日数	関節炎発症個体の割合 (%)		関節スコア	
	対照群	オルニチン群	対照群	オルニチン群
0	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	20	0	0.2	0
8	60	0	0.8	0
10	80	0	1.6	0
12	100	0	3.0	0
14	100	0	3.2	0

## 【0062】

抗原惹起とは追加免疫のことである。

## 【0063】

飲水量より換算したオルニチンの経口摂取量は約40mg/kg/日となり、ヒトに換算すると約2-3g/日の経口摂取に相当する。

## 【0064】

(実施例 2)

<コラーゲン誘導関節炎マウスへの分岐鎖アミノ酸投与効果>

DBA-1マウスを用いて定法によりコラーゲン誘導関節炎(CIA)を誘導し、分岐鎖アミノ酸混合物の薬剤効果を上記実施例 1 と同様に検討した。条件は上記と同様である。

## 【0065】

分岐鎖アミノ酸混合物 (L-イソロイシン:L-ロイシン:L-バリン=1:2:1.2 (重量比)、何れも遊離体、以下「BCAA」と略す。) を250mg/Lの容量で経口投与した結果、2回目の皮下投与から7日目に5匹中1匹に、12日目に5匹中2匹に足関

節に腫脹が観られたが、その後18日目まで発症マウス数の増加は見られなかった（表2参照。）。関節スコアの平均は、コントロール群では2回目の皮下投与から12日目に2.8まで上昇し、その後この値を14日目まで維持していた。BCAA投与群では2回目の皮下投与から12日目に1.4まで上昇したが、その後の上昇は見られなかった（表2参照。）。

## 【0066】

【表2】 &lt;CIAマウスへのBCAA投与効果&gt;

抗原惹起後 の日数	関節炎発症個体の割合 (%)		関節スコア	
	対照群	BCAA 群	対照群	BCAA 群
0	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	20	0	0.2	0
8	60	20	0.8	0.2
10	80	20	1.6	0.6
12	100	40	3.0	1.2
14	100	40	3.2	1.2
18	100	40	2.2	0.8

## 【0067】

抗原惹起とは追加免疫のことである。

## 【0068】

飲水量より換算したBCAAの経口摂取量は総量で約40mg/kg/日となり、ヒトに換算するとBCAAを構成する各アミノ酸当たり0.5-2g、総量で約2-3g/日の経口摂取に相当する。

## 【0069】

（実施例3）

<慢性関節リウマチ自然発症モデルマウスへのオルニチン投与効果>

慢性関節リウマチ（リウマチ関節炎）を自然発症するモデルマウスであるSKGマウスを用いてL-オルニチン（遊離体）の投与効果を検討した。生後4、8週の雄のSKGマウスに対し、実施例1と同様に0.03%の濃度のL-オルニチン（遊離体）を経口投与法にて投与を行った。結果、生後4週で投与を開始した群では、コントロール群、投与群の何れの群においても生後10週で発症が観られた。しかし、生後11週ではコントロール群がスコア平均0.74に対してオルニチン投与群では0.18と抑制傾向を示した。生後20週でも対照群が関節スコア平均3.1に対してオルニチン投与群では2.0と35%の抑制効果が見られた。生後4週から投与した群では発症開始から抑制傾向が見られた。生後8週で投与を開始した群では、発症2週間後から抑制傾向が見られたが、その効果は生後4週開始の群に比べて低かった。

#### 【0070】

以上の結果から、オルニチンが慢性関節リウマチ自然発症モデルSKGマウスに対して顕著な関節腫脹抑制効果を示すことが明らかになった。更に、投与時期に関しオルニチンはより早期に投与を開始した方が強い効果が得られることも明らかとなった（図1参照。）。

#### 【0071】

（実施例4）

＜慢性関節リウマチ自然発症モデルマウスへの分岐鎖アミノ酸投与効果＞

慢性関節リウマチを自然発症するモデルマウスであるSKGマウスを用いて分岐鎖アミノ酸として前記BCAAを使用してその投与効果を検討した。生後4週（RA発症前）、生後12週（RA発症後）のSKGマウス雄に対して実施例2と同様にBCAAを250mg/Lの容量で経口投与した。生後4週で実験開始した群は対照群、投与群の何れも生後10週で発症を開始した。

#### 【0072】

以上の結果、関節腫脹のスコアは生後11週で対照群が0.5に対し投与群では0.24と顕著な抑制傾向（50%）が見られた。また、生後15週でも対照群が1.94に対し投与群では0.5と顕著な抑制傾向が見られた（図2参照。）。

#### 【0073】



## (実施例 5)

＜コラーゲン誘導関節炎マウスへのオルニチン投与効果の投与量による変化＞

同様にコラーゲン誘導関節炎（CIA）を誘導し、前記同様の実験を行った。L-オルニチン（遊離体）濃度として0.15%、0.03%及び0.006%（何れも重量%）の3種類の水溶液を投与した結果、投与量に準ずる関節腫脹抑制効果が認められた。判定は追加免疫後、14日目に実施した。その結果を表3に示す。

## 【0074】

尚、摂取された水溶液の量は全ての実験群においてほぼ同程度であった。

## 【0075】

【表3】＜CIAマウスへのオルニチン投与効果の投与量による変化＞

L-オルニチン (重量%)	関節炎発症個体の 割合 (%)	関節スコア
対照群	100	3.3
0.006%	40	1.0
0.03%	20	0.6
0.15%	10	0.2

## 【0076】

## (実施例 6)

＜SKGマウスへのオルニチン投与効果の投与量による変化＞

同様に慢性関節リウマチを自然発症するモデルマウスであるSKGマウスを用いてオルニチン投与効果の投与量による変化を調べた。

## 【0077】

L-オルニチン（遊離体）について前記同様の実験を行い、0.15%、0.03%及び0.006%（重量%）の3種類の水溶液を投与した結果、投与量に準ずる関節腫脹抑制効果が認められた。その結果を図3に示す。

## 【0078】

尚、摂取された水溶液の量は全ての実験群においてほぼ同程度であった。

## 【0079】

## (実施例 7)

## &lt;アジュバント誘導関節炎へのオルニチン投与効果&gt;

Lewisラットを用いて定法によりアジュバント誘導関節炎(AA)を誘導し、L-オルニチン(遊離体)の薬剤効果を検討した。AAはラットに誘発できる実験的関節炎としてよく知られている(Taurog et al, Meth. Enzymolo. 162, 339-355, 1988参照。)方法を利用した。ラット1匹当たり1%(W/V)のアジュバント50ulを右足蹠に投与した。投与1、2、3週間後の右足蹠の浮腫の容積をラット後肢浮腫測定装置により測定し、対象群に対する割合で効果を評価した。オルニチン(0.03%)は経口投与法にてアジュバント投与と同時に投薬を開始した。生理食塩水投与群を100%としたとき、オルニチン投与群の腫脹は対照群の25%となり(1週目)、抑制が認められた。その結果を表4に示す。

## 【0080】

以上の結果から、オルニチンは、CIAモデル及びSKGモデルに続き、AAモデルでも関節腫脹を顕著に抑制することを示した。

## 【0081】

## 【表4】&lt;AAラットへのオルニチン投与効果&gt;

(関節腫脹(%)/対照群に対する割合)

薬 剤	アジュバント投与後日数		
	7	14	21
生理食塩水	100	100	100
オルニチン	25	20	30

## 【0082】

投与量は実施例1と同様、0.03%の濃度のオルニチンを経口投与した。

## 【0083】

判定はアジュバント投与後7、14、及び21日目に行った。

## 【0084】

## (実施例 8)

＜コラーゲン誘導関節炎マウスへの固形飼料によるオルニチン投与効果＞

DBA-1マウスを用いて定法によりコラーゲン誘導関節炎（CIA）を誘導し、固形飼料に含有させたL-オルニチン（遊離体）の薬剤効果を実施例 1 と同様に検討した。実験の条件は前記と同様である。その結果、コントロール群では2回目の皮下投与から14日後には5匹中4匹のマウスにおいて関節腫脹の発症が確認されたが、オルニチン投与群では2回目の皮下投与後14日目まで全例のマウスにおいて発症は認められなかった。発症率（％）についての結果を表 5 に示す。

【 0 0 8 5 】

以上の結果から、オルニチンは自由飲水による投与のみならず、固形飼料に含有させてもその関節腫脹抑制効果を有することが明らかとなった。

【 0 0 8 6 】

【表 5】 発症率（％）

薬 剤	追加免疫後の日数		
	7	10	14
固形飼料のみ	40	80	100
L-オルニチン含 有固形飼料	0	20	20

【 0 0 8 7 】

投与には固形飼料100 g 当たり30mgのオルニチンを含むように調整されたL-オルニチン（遊離体）含有固形飼料を用いた。

【 0 0 8 8 】

給餌量より換算したオルニチンの経口摂取量は約46mg/kg/日となり、ヒトに換算すると約2-3g/日の経口摂取に相当する。

【 0 0 8 9 】

（実施例 9）

＜コラーゲン誘導関節炎マウスへのオルニチン及び分岐鎖アミノ酸併用効果＞

DBA-1マウスを用いて定法によりコラーゲン誘導関節炎（CIA）を誘導し、L-

オルニチン（遊離体）（0.01%）及び 前記特定配合比率の分岐鎖アミノ酸混合物BCAA（125mg/L）を自由飲水法にて経口で併用投与した。対照群では、2回目の皮下投与から12日目に10匹中10匹に足関節に腫脹が観られたのに対しオルニチン、BCAAの単独投与群では10匹中3匹に発症が観られたが、併用投与では発症したマウスは認められなかった。関節スコアの平均は、対照群では2回目の皮下投与から12日目に3.2に対し、オルニチン単独投与群では0.8、BCAA単独投与群では1.2であった。併用群では0であった。これ等の結果を表6に示す。

### 【0090】

【表6】＜CIAマウスへのオルニチン及びBCAA併用効果＞

薬 剤	関節炎発症個体の割合 (%)	関節スコア
対照群	100	3.2
オルニチン	30	0.8
BCAA	30	1.2
併用群	0	0

### 【0091】

飲水量より換算したオルニチンの経口摂取量は約15mg/kg/日となり、ヒトに換算すると約2-3g/日の経口摂取に相当する。BCAAの経口摂取量は総量で約20mg/kg/日となり、ヒトに換算するとBCAAを構成する各アミノ酸当たり0.25-2g、総量で約1-1.5g/日の経口摂取に相当する。

### 【0092】

#### 【発明の効果】

オルニチン及び／又は分岐鎖アミノ酸を有効成分として含有する本発明の炎症性疾患治療予防剤は、特に慢性関節リウマチを典型とする炎症性疾患の治療、予防、進展防止及び／又は改善等に極めて有用であり、このような炎症性疾患の治療、予防、進展防止及び／又は改善等として副作用が無い、極めて少ないため、医薬品（輸液、栄養剤等含む。）は勿論、中でも予防や改善効果を期待して、飲食品（医療用食品、健康食品、特定保健食品等を含む。）の形態でも適用する

ことができる。

### 【0093】

オルニチンと分岐鎖アミノ酸、特にロイシン、イソロイシン及びバリンの混合物とを、併用することにより前記効果が更に高まる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

図1は実施例3において得られた、慢性関節リウマチを自然発症するSKGマウスへのオルニチン投与効果を示す図であり、SKGマウスにL-オルニチン（遊離体）を投与した際の関節スコアの変化を経時的に示したものである。

尚、スコアについては、未発症を0；指関節に赤い浮腫が認められた場合を0.1；四肢関節に腫れが認められた場合を0.5；及び関節の腫れが甚だしい場合を1.0と、それぞれ肉眼で判定した。四肢のスコアの合計をマウスのスコアとした。

■：対照；及び▲：オルニチン。

#### 【図2】

図2は実施例4において得られた慢性関節リウマチを自然発症するSKGマウスへの分岐鎖アミノ酸混合物BCAAの投与効果を示す図であり、SKGマウスにBCAAを投与した際の関節スコアの変化を経時的に示したものである。

尚、スコアについては、未発症を0；指関節に赤い浮腫が認められた場合を0.1；四肢関節に腫れが認められた場合を0.5；及び関節の腫れが甚だしい場合を1.0と、それぞれ肉眼で判定した。四肢のスコアの合計をマウスのスコアとした。

■：対照；及び▲：BCAA。

#### 【図3】

図3は実施例6において得られた、オルニチンの濃度の相違による慢性関節リウマチの抑制効果を示す図である。SKGマウスにL-オルニチン（遊離体）を経口投与した際の関節スコアの変化を経時的に示し、L-オルニチンに関し3種の異なる濃度での投与量依存性を観察したものである。

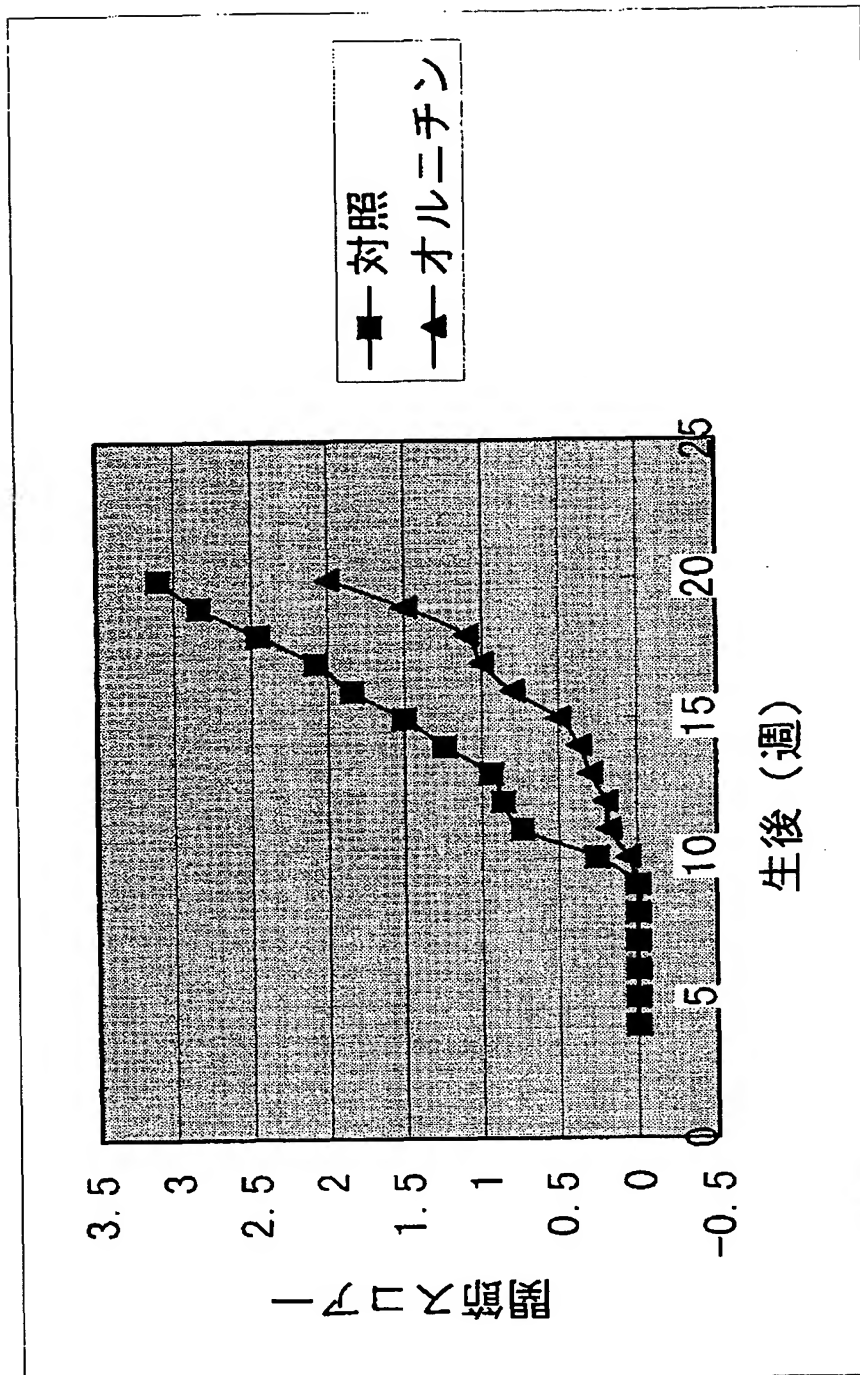
尚、スコアについては、未発症を0；指関節に赤い浮腫が認められた場合を

0.1；四肢関節に腫れが認められた場合を0.5；及び関節の腫れが甚だしい場合を1.0と、それぞれ肉眼で判定した。四肢のスコアの合計をマウスのスコアとした。

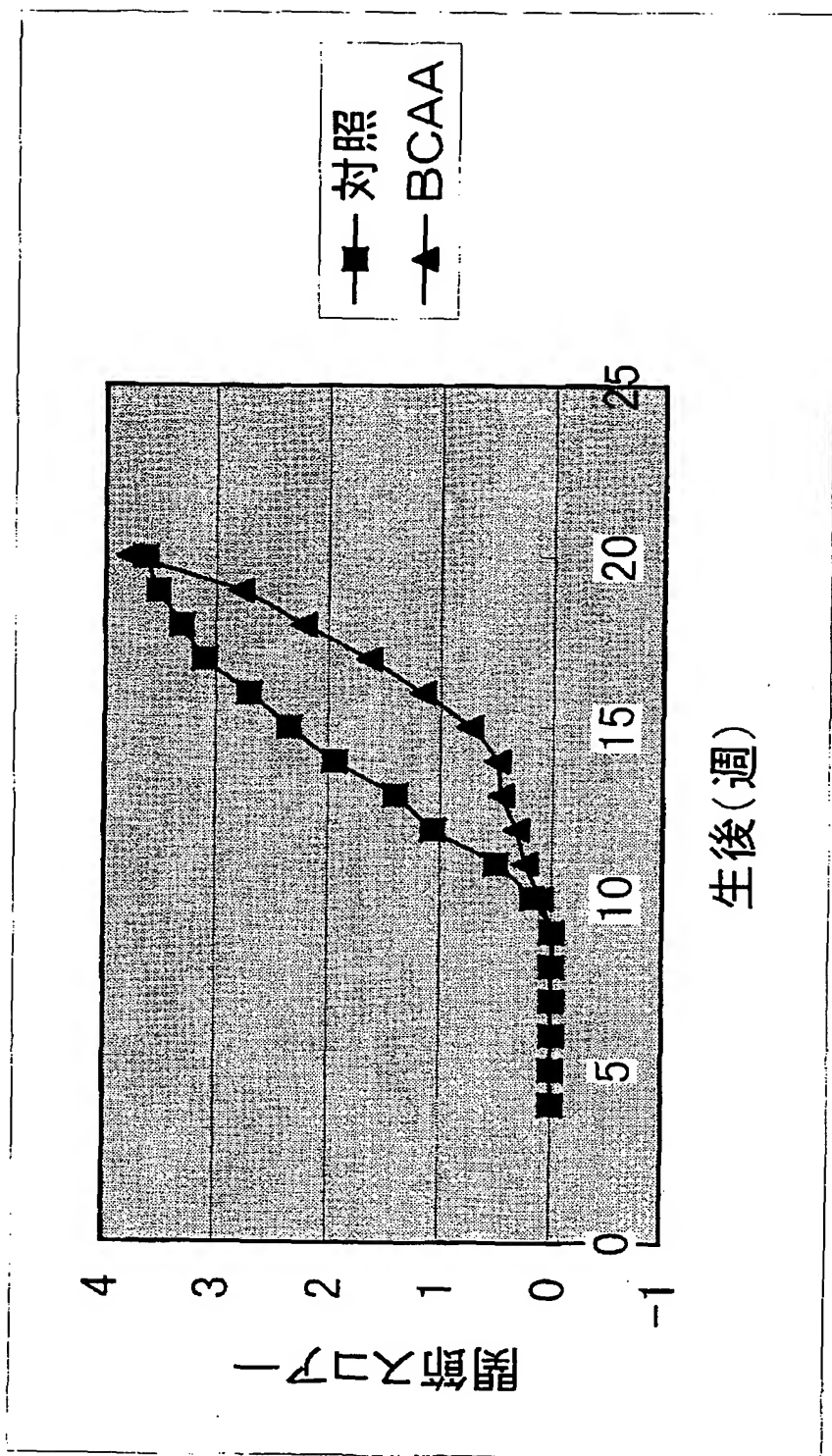
□：対照群；○：0.006%；●：0.03%；及び■：0.15%（数値は何れも水溶液中のオルニチン濃度（重量%））。

【書類名】 図面

【図1】

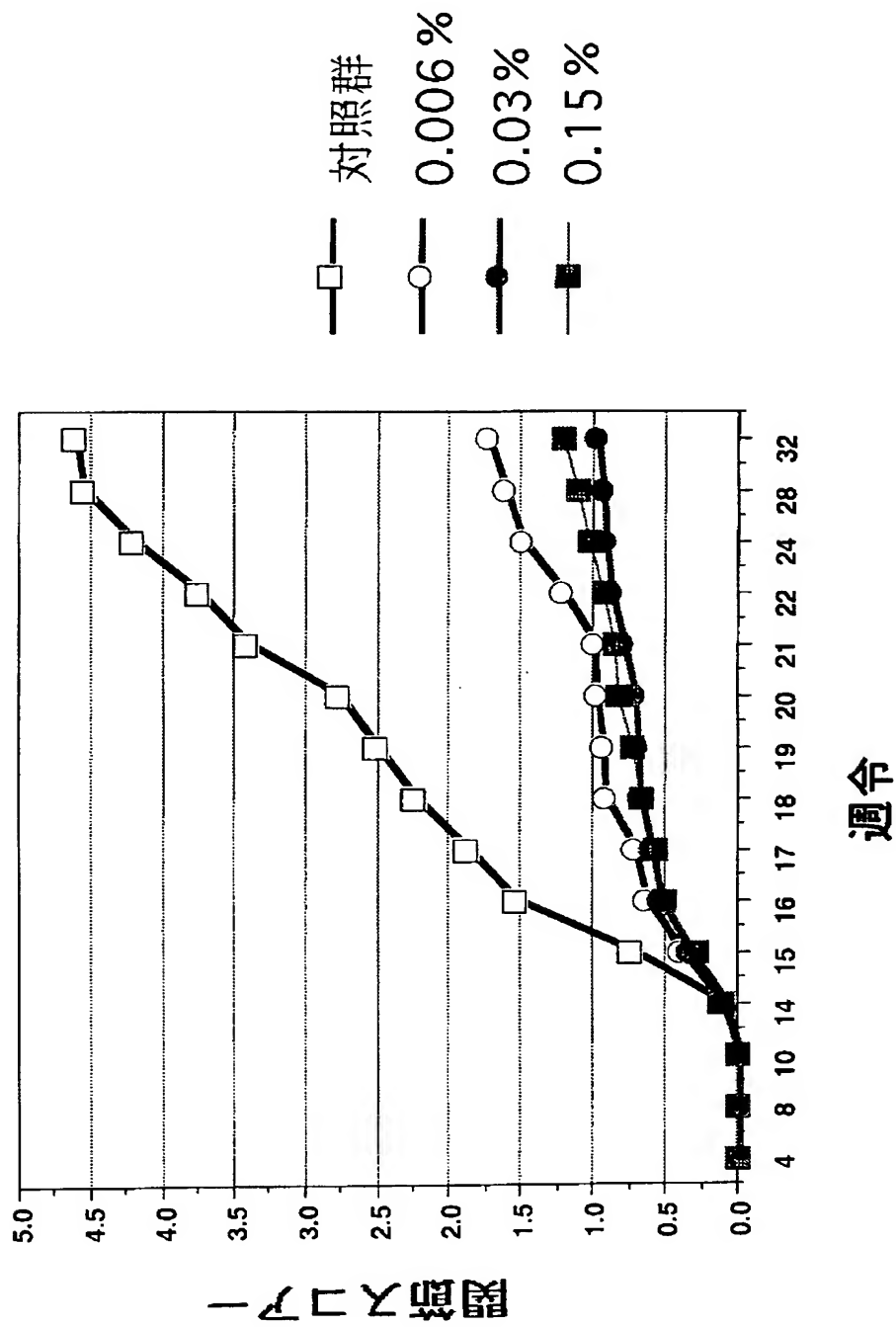


【図2】





【図 3】



**【書類名】 要約書****【要約】****【課題】**

安全性が高く、医薬品や、飲食品にも適用することができ、炎症性疾患、就中慢性関節リウマチ等関節炎疾患の治療、予防、進展防止、改善等に優れた効果を有する薬剤（炎症性疾患治療予防剤）を提供する。

**【解決手段】**

オルニチン及び/又は分岐鎖アミノ酸を有効成分として使用することにより前記優れた炎症性疾患治療予防剤を提供する。有効成分として使用するアミノ酸（オルニチンや分岐鎖アミノ酸）としては、遊離体は勿論、存在する場合塩や、体内で当該有効成分のアミノ酸（遊離体）に変換可能な誘導体を使用することができる。

特に、オルニチンと分岐鎖アミノ酸とを併用することにより、更に一段と効果が高めることができる。

副作用が無いか極めて少なく、特に、関節炎疾患の治療、予防、進展防止、改善等で、医薬品（輸液、栄養剤等含む。）や、飲食品（医療用食品、健康食品、特定保険食品等を含む。）の形態でも使用することができる。

**【選択図】**

なし

特願 2 0 0 1 - 0 2 1 6 4 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 0 0 6 6 ]

1. 変更年月日 1 9 9 1 年 7 月 2 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号  
氏 名 味の素株式会社
2. 変更年月日 2 0 0 3 年 5 月 1 2 日  
[変更理由] 名称変更  
住所変更  
住 所 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号  
氏 名 味の素株式会社